

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N°

THÈSE

POUR LE

266

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Hugo GOTTESMANN

né le 4 Décembre 1910, à Stanislavow (Pologne)

Le carcino-sarcome du sein

Président : M. LENORMANT, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V°)

—
1936

Année 1936

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Hugo GOTTESMANN

né le 4 Décembre 1910, à Stanislavow (Pologne)

Le carcino-sarcome du sein

Président : M. LENORMANT, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V°)

1936

I — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ERNARD (Henri)	Pathologie médicale.
ERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
ERANÇON (Just.)	Hydrologie.
ERULIN	Pathologie médicale.
ERULLIARD	Histologie.
ERATHALA	Pathologie médicale.
ERHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
EROGNON	Physique.
EREY	Urologie.
ERALLIARD	Parasitologie.
ERASTINEL	Bactériologie.
ER GAUDART D'ALLAINES.....	Pathologie chirurgicale.
ERAYET	Physiologie.
ERROUD	Histologie.
ERAGUENAU	Pathologie médicale.
ERALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
ERAZARD	Pharmacologie.
ERUGUENIN	Anatomie pathologique.
ERANNON	Hygiène.
ERABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
ERACOMME	Obstétrique.
ERATUÉJOUL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI..	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS À L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ERGLAVE	Pathologie chirurgicale.
ERUSQUET	Pharmacologie.
ERAILLEY-BERT.	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.

IV — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE ...	
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR - VALLE RY-RADOT	
SÉZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER ...	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage de mon profond
amour filial et de mon infinie re-
connaissance pour leur affection,
leur dévouement, leurs sacrifices.*

A MA FIANCÉE

A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. LENORMANT

*Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. MONDOR

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a guidé dans
notre travail par ses bienveillants
conseils.*

*En témoignage de notre profonde
reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Le carcino-sarcome du sein est une tumeur rare. Nous avons eu l'occasion d'en observer récemment un exemple dans le service du Professeur agrégé Mondor. Nous avons alors essayé de réunir les observations de cette tumeur et d'en faire une étude d'ensemble au point de vue pathogénique, anatomo-pathologique et clinique.

La première observation du carcino-sarcome du sein a été signalée en 1896 par Dorsch et depuis nous avons pu en retrouver 24 autres. Nous les reproduisons toutes dans l'ordre chronologique. Certaines, très longues, ont été résumées, d'autres ont été reproduites in extenso.

Nous tenons à remercier ici M. le Professeur agrégé H. Mondor, chirurgien de l'Hôpital Bichat, d'avoir inspiré et guidé cette thèse et nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

Nous adressons également l'expression de notre gratitude à Mlle le Docteur P. Gauthier-Villars, Chef de Laboratoire de la Faculté, qui a bien voulu faire l'étude anatomo-pathologique de notre observation.

PATHOGÉNIE

Nous exposerons d'abord quelques définitions de carcino-sarcome, qui ont été proposées.

VIRCHOW comprend sous le nom de carcinoma sarcomatodes, des carcinomes dont le stroma subit une transformation sarcomateuse. C'est préjuger de leur genèse encore si incertaine aujourd'hui.

HERXHEIMER réserve d'ailleurs le terme de carcinoma sarcomatodes à un carcinome qui prend l'aspect morphologique d'un sarcome. Cette dernière conception nous fait déjà entrevoir la complexité du problème pathogénique.

SALTYKOW réserve le nom de carcinoma sarcomatodes pour les carcinomes qui ne présentent que des zones distinctes d'aspect de sarcome. Les carcino-sarcomes sont pour lui des tumeurs où existe un mélange intime d'un carcinome et d'un sarcome.

MEYER entend par carcino-sarcome des tumeurs ayant un caractère mixte du fait de la croissance simultanée de deux tumeurs, de la pénétration réciproque d'un côté d'éléments épithéliaux, constituant le carcinome, de l'autre d'éléments conjonctivaux constituant le sarcome.

FORSSNER donne du carcino-sarcome la définition suivante : le carcino-sarcome est une tumeur qui rentre cliniquement dans le groupe des tumeurs malignes et qui, his-

tologiquement est constituée par un tissu carcinomateux et sarcomateux.

Actuellement, il est difficile d'adopter l'une de ces définitions à l'exclusion de tout autre. Etant donné que le problème pathogénique de ces tumeurs est loin d'être résolu, nous adopterons une définition purement morphologique et clinique qui est celle de Forssner, en y faisant une légère modification :

Le carcino-sarcome est une tumeur, qui entre cliniquement dans le groupe de tumeurs malignes et qui, histologiquement, est constituée par un véritable enchevêtrement dans la même tumeur, d'un sarcome et d'un carcinome.

Le carcino-sarcome est en général une tumeur rare et CLAESSEN et MATHIAS n'ont pu réunir que 73 cas. Si nous y ajoutons 10 observations de carcino-sarcome du sein, qui ne figurent pas dans leur travail, nous obtenons 83 cas de carcino-sarcome qui se répartissent dans les différents organes de la façon suivante :

25	carcino-sarcomes du sein.
20	— de l'utérus.
12	— de l'ovaire.
7	— de la thyroïde.
4	— de l'œsophage.
2	— de l'estomac.
2	— du poumon.
2	— du foie.
2	— du rein.
1	— de la vésicule biliaire.

I	—	du pancréas.
I	—	du pharynx.
I	—	de la trompe.
I	—	du nez.

En examinant ce tableau, nous constatons une fréquence relative de ces tumeurs au niveau du sein où elles constituent presque le $\frac{1}{3}$ de cas publiés et, d'autre part, nous remarquons une prédilection particulière pour l'appareil génital de la femme et les seins où ces tumeurs constituent les $\frac{2}{3}$ de cas publiés (58 sur 83).

Dans l'étude pathogénique du carcino-sarcome nous envisagerons 4 hypothèses :

- 1°) *Tumeur constituée primitivement par un carcinome dont le stroma subit secondairement une transformation sarcomateuse.*
- 2°) *Tumeur constituée primitivement par un sarcome dont les éléments épithéliaux subissent secondairement une transformation carcinomateuse.*
- 3°) *Prolifération maligne simultanée du tissu épithélial et du tissu conjonctif dans la même tumeur.*
- 4°) *Deux tumeurs du même organe, primitivement distinctes, l'une épithéliomateuse, l'autre sarcomateuse, peuvent s'affronter et se confondre.*

1° TUMEUR CONSTITUÉE PRIMITIVEMENT PAR UN CARCINOME
DONT LE STROMA SUBIT SECONDAIREMENT UNE TRANSFORMATION
SARCOMATEUSE

Dorsch, Jessup, Rouhier et Delarme, De Gaetani, Taka-

no interprètent de cette façon leurs observations. Il nous paraît, qu'il est très difficile sinon impossible de déterminer la pathogénie de ces tumeurs en les examinant à un seul stade évolutif.

Pourtant il existe des arguments d'ordre expérimental qui semblent confirmer cette pathogénie.

C'est en 1905 que EHRLICH et APOLANT ont observé pour la première fois dans trois séries de souris carcinomateuses, une transformation de la tumeur greffée en un sarcome ou en carcimo-sarcome.

La 1^{re} série concerne des greffes successives à partir d'un carcinome à type alvéolo-papillaire. A la 10^e greffe apparaît un sarcome. A la 14^e greffe l'épithélioma disparaît complètement et il ne reste qu'un sarcome pur fuso-cellulaire qui garde ce caractère malgré 50 greffes successives.

La 2^e série concerne des greffes successives à partir d'un mélange de 4 carcinomes provenant chacun d'une souris différente. L'examen de cette première tumeur montre l'absence absolue de malignité du tissu conjonctif. Première modification à la 10^e-12^e greffe : le stroma devient riche en cellules avec des endroits où de grosses cellules sont particulièrement abondantes. La 14^e greffe montre un carcino-sarcome typique où les deux éléments sont enchevêtrés. Les greffes suivantes n'ont plus modifié cette tumeur.

La 3^e série concerne un carcinome qui ne commence à se modifier qu'à la 40^e génération. La 68^e montre un carcino-sarcome typique et les suivantes un sarcome pur.

Ces observations remarquables furent accueillies avec beaucoup d'incertitude jusqu'au moment où elles furent confirmées par des très nombreux expérimentateurs :

BASCHFORD, MURRAY, HAALAND, MICHAELIS, LEVIN, LOEB, FICHERA, VERATTI, DE GAETANI, STAHR, ALBRECHT et HECHT, RUSSEL, LIPMANN.

Ehrlich et Apolant expliquent ces expériences de la façon suivante : Ils admettent que le carcinome secrète des substances qui agissent sur le stroma en l'incitant à une prolifération maligne. Le sarcome produit par ce mécanisme ne proviendrait pas d'ailleurs des cellules conjonctives implantées avec le carcinome. Ces cellules conjonctives du greffon seraient détruites et le sarcome proviendrait du tissu conjonctif de l'hôte. Ces sarcomes seraient par conséquent de nouvelles tumeurs produites expérimentalement.

Cette conception d'irritation spécifique de la part du carcinome semble être infirmée par les expériences ultérieures.

En réalité, UMHARA en 1918, PICO et HEIMAN en 1934, enfin tout dernièrement (1935) GRANER et ROBINSON, OBERLING et M. GUÉRIN, et P. GUÉRIN, ont constaté les mêmes transformations sarcomateuses au cours des fibro-adénomes mammaires transplantables du rat blanc, donc là où la tumeur initiale fut bénigne.

APOLANT, par une étude très attentive des tumeurs greffées, a quelque peu modifié son opinion première et pense qu'il peut quelquefois s'agir, soit pour les sarcomes, soit pour les carcino-sarcomes provenant de l'évolution d'un carcinome, de formes carcinomateuses atypiques, simulant un carcino-sarcome ou un sarcome. Il a d'ailleurs pu observer le retour subit d'une tumeur qui semblait nettement sarcomateuse à sa forme primitive carcinomateuse. EHRLICH et DE QUERVAIN, qui ont examiné les préparations d'Apolant, sont aussi d'avis qu'il s'agit là d'une transformation mor-

phologique et non d'une métaplasie d'un carcinome à un sarcome.

ROUSSY et LEROUX semblent confirmer cette manière de voir. En prenant pour critère de spécificité des caractères histo-pathologiques de préférence aux caractères morphologiques, ils tendent à considérer que certaines tumeurs prises pour des carcino-sarcomes n'étaient que des épithélioma revêtant par variation un aspect fuso-cellulaire pseudo-sarcomateux. Il s'agirait là non de carcino-sarcomes, mais de pseudo-carcino-sarcomes.

Du fait même que dans un grand nombre d'observations ici rapportées on mentionne l'existence des fibres collagènes intercellulaires il nous paraît possible d'éliminer ces pseudo-carcino-sarcomes. En particulier, dans notre observation, cette constatation de fibres collagènes entourant les éléments cellulaires du sarcome a pu être faite.

L'hypothèse de transformation directe de cellules épithéliales du carcinome en cellules sarcomateuses fut défendue par Krompecher.

KROMPECHER aurait constaté chez l'embryon et chez certains vertébrés inférieurs (axolotl, grenouille, salamandre) une transformation conjonctive progressive de l'épithélium de la peau avec formation des cellules étoilées. Il aurait fait les mêmes constatations dans épithélioma baso-cellulaire de la peau, dans une tumeur mixte de la parotide et dans les cancers du sein.

Dans les cancers du sein en particulier il a vu des masses nettement limitées d'une substance hyaline. Les limites entre les cellules épithéliales du carcinome et le tissu conjonctif fibreux, étaient nettes, par contre l'épithélioma pé-

nétrait dans la substance hyaline sous forme de cellules allongées, fusiformes ou étoilées.

Nous devons remarquer que cette pénétration d'épithélioma dans un tissu hyalin a pu être aussi constatée dans l'observation de carcino-sarcome de Wehner et que dans l'observation de De Gaetani, on a pu observer au milieu d'un tissu hyalin des cellules sarcomateuses.

Voici les arguments de Krompecher qui prouveraient la possibilité de transformation directe des cellules épithéliales du carcinome en cellules sarcomateuses dans les carcino-sarcomes :

1° La constatation que dans un carcino-sarcome on peut toujours, d'après lui, trouver des endroits dans lesquels la limite entre l'épithélium et le tissu conjonctif n'est pas nette et où l'épithélium prend l'aspect plus ou moins fibrillaire et pénètre dans le tissu conjonctif.

2° Les cellules épithéliales du carcinome et les cellules du sarcome se ressemblent beaucoup au point de vue histomorphologique surtout en ce qui concerne le protoplasma, le noyau et les nucléoles.

Il admet donc que les cellules épithéliales du carcinome pénètrent activement dans le stroma qu'il considère comme hyalin. Par un processus d'infiltration œdémateuse, d'hémorragie et de nécrose, ces cellules épithéliales sont séparées des boyaux carcinomateux et c'est elles qui donnent naissance aux cellules sarcomateuses.

Cette conception de Krompecher est combattue par de nombreux auteurs : Orth, Wehner, Michaelis, Apolant, Meyer, Saltykow, De Gaetani. L'étude des variations de structure des tumeurs transplantées dans les séries de sou-

ris carcinomateuses a donné lieu à bon nombre de théories. On est encore malheureusement dans le domaine de l'hypothèse et aucune preuve n'est venue confirmer l'une de ces théories de préférence à une autre. Comme de juste, on a voulu appliquer ces théories à la pathologie humaine et c'est là surtout que les lacunes sont considérables.

Le cas si souvent cité de SCHMORL est d'un très grand intérêt théorique. Il s'agissait d'une tumeur de la thyroïde. Examinée après une première extirpation, elle montra la structure d'un carcinome. Une récidive extirpée et examinée à son tour présentait une structure tout autre ; c'était un carcinome avec un stroma sarcomateux. A l'autopsie, on trouva une nouvelle récidive et des nombreuses métastases qui présentaient toutes une structure sarcomateuse. Ce cas est le plus connu en pathologie humaine et il est un des seuls sur lesquels on puisse se baser sérieusement pour dire que le sarcome est la transformation naturelle, l'aboutissant logique de tout carcinome qui ne tuerait pas son hôte avant d'avoir eu le temps de faire son évolution complète (Perrier).

Depuis, une autre observation de ce genre fut publiée par NASSETTI. Il s'agit d'un carcinome de la thyroïde extirpé chirurgicalement qui a récidivé sous forme de sarcome fuso-cellulaire avec des métastases sarcomateuses dans les ganglions.

A ce point de vue notre observation présente un intérêt particulier. Elle constitue la première observation de récidive locale du carcino-sarcome du sein sous forme de sarcome. Elle constitue avec celle de Schmorl et Nasseti la confirmation en clinique de résultats expérimentaux d'Ehrlich et Apollant.

Dans les trois autres observations de carcino-sarcome du sein dans lesquelles nous avons pu relever des récides il s'agit des faits différents :

Dans l'observation de Rouhier et Defarme, c'est une tumeur bénigne, un adéno-fibrome, qui récidive un an après l'intervention sous forme d'un carcino-sarcome. Rouhier et Delarme n'admettent pas qu'il s'agit d'une « transformation » maligne simultanée de l'élément conjonctif et épithélial de la tumeur bénigne.

Dans le cas de Schlagenhauser il ne s'agit plus de récidive locale, mais d'une récidive ganglionnaire sous forme de carcino-sarcome.

Dans le cas de Kettle, il s'agit de récidive ganglionnaire et épithéliale sous forme d'épithélioma.

2° TUMEUR CONSTITUÉE PRIMITIVEMENT PAR UN SARCOME
DONT LES ÉLÉMENTS ÉPITHÉLIAUX SUBISSENT SECONDAIREMENT
UNE TRANSFORMATION CARCINOMATEUSE

Cœnen, Kettle, Bergeret et Botelho, interprètent ainsi leurs observations.

HERXHEIMER considère que ces processus devraient être beaucoup plus rares. Certains auteurs, en se basant sur la prédominance du sarcome sur le carcinome, ont cru pouvoir conclure que le carcinome a été secondaire. Mais on ne peut tirer aucune conclusion sur l'histogénèse d'une tumeur de la prédominance d'une variété tissulaire (Herxheimer). Celle-ci dépend surtout de l'époque à laquelle la tumeur est examinée.

En réalité on constate le plus souvent une plus forte pro-

lification du sarcome, mais là où le sarcome entre en contact avec le carcinome, ce dernier a une tendance vers la dégénérescence et souvent il disparaît complètement. Ce processus est si frappant dans toutes les observations, que nous nous demandons, si dans la nôtre, la récurrence a été réellement un sarcome pur et si les plages de nécrose qu'on constate au niveau de ce sarcome ne correspondent pas aux vestiges de lobules épithéliomateux dont la présence a été constatée après la première intervention.

Pourtant il existe quelques arguments d'ordre expérimental qui semblent prouver la possibilité d'apparition secondaire d'un épithélioma au milieu d'un sarcome.

STICKER greffe un sarcome fuso-cellulaire d'un chien, sous la peau de la glande mammaire d'une chienne et constate après 661 jours un carcinome alvéolaire typique avec des métastases pulmonaires.

LEWIN a observé au cours de la deuxième greffe d'un sarcome spino-cellulaire d'un rat, l'apparition sur les bords de la tumeur, d'un carcinome typique.

BERGERET et BOTELHO considèrent que dans leur observation de carcinosarcome du sein, « l'épithélioma s'est constitué au niveau d'une inclusion épithéliale au sein du sarcome. Il prend d'abord l'aspect d'un épithélioma intracanaliculaire, puis il se développe, rompt ses barrières, infiltre et prend l'aspect d'un carcinome ».

Ces inclusions épithéliales existent toujours normalement dans l'adéno-sarcome du sein. On y trouve toujours au début des amas épithéliaux à type d'acini glandulaire. Ces amas épithéliaux peuvent disparaître entièrement ou se développer en tapissant des cavités kystiques qui se constituent

dans les sarcomes. On conçoit que dans certains cas ils puissent subir une transformation maligne.

L'adéno-fibrome constituerait alors l'association la plus simple fibro-épithéliale bénigne. Dans l'adéno-sarcome, la formation épithéliale conserverait le type bénin et dans le carcino-sarcome, le tissu épithélial évoluerait aussi vers le type malin.

3° PROLIFÉRATION MALIGNE SIMULTANÉE DU TISSU ÉPITHÉLIAL ET DU TISSU CONJONCTIF DANS LA MÊME TUMEUR

SCHULTZ-BRAUNS admet que seules peuvent être considérées comme de vrais carcino-sarcomes, des tumeurs dans lesquelles les deux éléments proviennent d'une seule cellule d'origine (*gemeinsame Geschwulst-Stamzelle*). Il s'agirait là d'une cellule qui aurait à la suite d'une différenciation embryologique défectueuse, la propriété de donner à la fois un sarcome et un carcinome.

Il est actuellement impossible de dire s'il existe réellement des carcino-sarcomes tels que les définit cette conception de Schultz-Brauns.

On pourrait d'ailleurs appliquer ici aussi la théorie de RIBBERT et de LETULLE pour qui l'adéno-fibrome et l'adéno-sarcome se développeraient aux dépens des débris embryonnaires inutilisés au cours de l'évolution de la glande mammaire (*dysembyoplastie*). Hedren et Wehner admettent aussi cette théorie pour expliquer la pathogénie des carcino-sarcomes du sein.

4° DEUX TUMEURS DE MÊME ORGANE, PRIMITIVEMENT
DISTINCTES, L'UNE ÉPITHÉLIOMATEUSE, L'AUTRE
SARCOMATEUSE, PEUVENT S'AFFRONTER ET SE CONFONDRE

C'est un processus qui serait particulièrement fréquent au niveau de l'utérus. Dans le sein, il faut retenir seulement l'observation de Schlagenhauser qui semble appartenir dans ce groupe.

D'ailleurs, un certain nombre d'auteurs (Schultz-Brauns, Harbitz) excluent ce groupe des carcino-sarcomes vrais et considèrent ces tumeurs comme des pseudo-carcino-sarcomes. Robert Mayer pour éviter toute confusion leur a même donné un nom spécial — tumeur de collision (Kollisionstumor).

Entre ces différentes opinions nous ne chercherons pas à choisir, nous nous contenterons de rapporter notre observation, car pour la solution d'une question aussi délicate il nous paraît indispensable d'accumuler les documents.

Au cours de cette étude pathogénique de carcino-sarcomes, nous n'avons pas mentionné toutes les observations de carcino-sarcome du sein rapportées dans cette thèse car nous considérons qu'il est actuellement impossible de les classer dans les groupes décrits plus haut sans connaître leur histogénèse.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le carcinô-sarcome du sein se présente macroscopiquement sous forme d'une tumeur le plus souvent volumineuse mais dont le volume peut varier de celui d'un noyau de cerise à celui d'une tête d'adulte. Ses rapports avec la glande mammaire sont variables et à côté des tumeurs qui sont assez nettement limitées, voire même encapsulées (Jessup, De Gaetani), il en existe d'autres qui semblent fusionnées avec le tissu glandulaire environnant.

Assez dure sous le couteau, la tumeur présente une surface de section grisâtre, mais l'existence de nombreuses hémorragies interstitielles peut lui donner une coloration rougeâtre. Habituellement on peut y reconnaître des cavités kystiques et des zones hémorragiques et nécrotiques et ce n'est que dans les observations de Bergeret et Botelho et celle de Wehner que la surface de section était homogène. Les cavités kystiques sont souvent remplies d'une substance verdâtre ou jaunâtre. Leur nombre est variable et à côté des cas où existe une seule volumineuse cavité kystique, il y en a d'autres où on en signale plusieurs petites.

L'examen histologique donne la clef du diagnostic.

L'élément épithélial est constitué par des formations acino-canaliculaires dont le contour perd progressivement de netteté et les cellules épithéliales forment des amas pleins,

arrondis, ovoïdes. Souvent elles sont disposées en boyaux pleins, en pseudo-canalicules ou prennent l'aspect alvéolaire. L'examen, à fort grossissement, montre des cellules épithéliales d'aspect variable, soit cubiques ou aplaties, soit arrondies ou piriformes soit polyédriques. On constate des monstruosité nucléaires et des images de mitose. L'aspect est donc celui d'un épithélioma atypique. Dans d'autres endroits on constate quelquefois des formations épithéliales qui ont tous les caractères d'un épithélioma intra-canaliculaire.

Ces éléments épithéliaux se trouvent au milieu d'un sarcome qui les entoure et on observe un véritable enchevêtrement de ces deux tissus.

L'aspect du sarcome est variable. Dans les observations de Bergeret et Botelho, Malloizel, Kettle, Wehner, Schmincke, Rouhier et Delarme, Dorsch, Chavannez et Nadal, et dans la nôtre, il s'agit d'un sarcome fuso-cellulaire. Les cellules fusiformes ont tantôt un noyau ovoïde tantôt allongé, riche en chromatine. On constate des altérations nucléaires et des images de mitose. Des vaisseaux d'aspect lacunaire sont bordés par des cellules tumorales directement en rapport avec les éléments du sang. Souvent on a pu déceler de fines fibrilles conjonctives. Les cellules fusiformes sont disposées soit en faisceaux parallèles, soit en tourbillon.

Dans d'autres observations on constate une coexistence d'un sarcome fuso-cellulaire et d'un sarcome à grosses cellules (Hedrèn, Coenen, Schlagenhauser, Gorham, Perrier, Jessup, Harbitz, Kaufmann 10 obs.). A côté des éléments décrits plus haut, on voit des cellules arrondies ou poly-

gonales dans lesquelles on trouve plusieurs noyaux ou un seul volumineux, souvent en division indirecte. On est frappé par le polymorphisme et la richesse cellulaire.

Le sarcome à grosses cellules peut d'ailleurs constituer seul l'élément sarcomateux de la tumeur (Kreibig, Kaufman, 9 obs., Krompecher).

Les coupes présentent souvent un aspect bigarré. Quelquefois un œdème intense dissocie les trousseaux conjonctifs. On a pu aussi constater des plages myxoïdes (Schmincke, Coenen, Gorham) qui auraient même présenté dans les observations de Wehner, et de Rouhier et Delarme, le caractère d'un myxosarcome.

Des zones de tissu hyalin où pénètre soit l'épithélioma (Krompecher), soit le sarcome (De Gaetani), soit libres (Takano) ont été signalées.

Il est fréquent d'observer des foyers de nécrose et des zones hémorragiques comme dans tous les sarcomés.

Les cavités kystiques de dimension variable sont habituellement revêtues soit d'un épithélium cubique aplati, en général disposé en un seul rang de cellules, soit d'un épithélium cylindrique disposé également en une seule rangée. Parfois on constate des végétations intrakystiques.

D'autres cavités ne sont que des pseudo-kystes dûs à un processus de nécrose.

Dans certains cas on a pu constater, en dehors de zones constituées par le carcino-sarcome, une prolifération successive de l'épithélium des canaux galactofores et d'autres tubes de la glande mammaire avec formation des cavités dont le revêtement garde encore le caractère de bénignité. L'épithélium y est disposé régulièrement, avec des limites cellulaires

nettes, les noyaux sont réguliers et de même volume. Ici, le stroma est dépourvu de tout caractère de malignité et se présente sous son aspect habituel.

Nous insistons sur le fait que le caractère essentiel du carcino-sarcome est la constatation d'un mélange intime, d'un véritable enchevêtrement d'un tissu épithéliomateux et d'un tissu sarcomateux. Envisagé de cette façon, il nous paraît constituer une entité anatomo-pathologique de plus nette.

ETUDE CLINIQUE

L'étude clinique des carcino-sarcomes du sein est particulièrement difficile, parce que les observations sont peu nombreuses et souvent très incomplètes au point de vue clinique.

L'*étiologie* de ces tumeurs est évidemment absolument inconnue. Une contusion a été notée deux fois (Jessup, Takano), mais elle semble jouer un rôle tout à fait accessoire. Pourtant il faut retenir que dans l'observation de Takano il s'agit d'une femme qui présente un nodule au niveau de son sein qui reste stationnaire pendant 20 ans et qui augmente rapidement de volume après la contusion.

Quant à l'*âge*, cette tumeur paraît particulièrement fréquente entre 40 et 60 ans (19 malades, donc 80 %, ont été âgées entre 40 et 60 ans, dont 12 entre 40 et 50 ans et 7 entre 50 et 60 ans), mais on l'a pu observer à 34 ans (Jessup) et à 69 ans (Kreibig).

Le *début* est variable et nous distinguerons 3 modes de début :

- 1) Dans un premier groupe il s'agit des femmes qui présentaient au niveau de leur sein un nodule, toujours petit, depuis de nombreuses années (Takano, 20 ans, Coenen, 14 ans, Wehner, 8 ans, Silvan, quelques ans) et qui, sans aucune cause apparente, augmente brus-

quement pour atteindre toujours un volume notable. (Le plus petit était du volume d'un poing, le plus grand du volume d'une tête d'enfant.)

- 2) La tumeur grossit d'abord lentement et à un certain moment elle augmente brusquement de volume (Bergeret et Botelho, Gorham).
- 3) La tumeur augmente progressivement de volume.

Le carcino-sarcome mammaire se présente sous l'aspect d'une tumeur qui *siège* le plus souvent dans le sein gauche (13 fois à gauche, 4 fois à droite).

C'est une tumeur *indolore, unique, volumineuse*, parfois énorme qui peut atteindre le volume d'une tête d'adulte (Malloizel). Bien plus rarement il s'agit d'une tumeur petite du volume d'une noix (Chavannaz et Nadal, Krompecher) et même du noyau de cerise (Hedrèn, Kaufmann, 9° obs.). Enfin, l'observation de Rouhier et Delarme concerne une forme un peu spéciale où on a pu constater de nombreux nodules disséminés, variant du volume d'un pois à celui d'une grosse noix.

Elle est le plus souvent *bosselée, de consistance dure* (sauf dans notre observation où elle était molasse et celle de Kaufmann, 9° obs.). Habituellement bien limitée, elle ne l'était pas dans les observations de Dorsh, de Perrier, de Bergeret et Botelho, et dans la nôtre.

L'adhérence à la peau a été notée six fois (Dorsch, Takano, Orth, Wehner, Coenen, Bergeret et Botelho). *L'adhérence aux plans profonds* trois fois (Orth, Malloizel, Kettle).

La rétraction du mamelon a été constatée dans les observations de Dorsch, Takano, Kettle, Rouhier et Delarme.

Ce n'est que dans notre observation qu'on a pu constater un écoulement sanguinolent par le mamelon.

La peau qui recouvre la tumeur est habituellement normale, mais dans les observations de Perrier, Malloizel et Orth, où il s'agit d'ailleurs de tumeurs très volumineuses, il existait de larges ulcérations. La coloration violacée de la peau a été constatée dans l'observation de Malloizel et dans la nôtre (récidive).

Les ganglions axillaires sont habituellement augmentés de volume. (L'état des ganglions a été signalé dans 15 observations et sur ces 15 observations ils étaient 13 fois augmentés de volume.)

Nous ne savons pas grand'chose sur *l'évolution* de ces tumeurs, mais il semble bien qu'il s'agit le plus souvent des tumeurs de grande malignité (Coenen).

La récidive a pu être constatée 3 fois. Une seule fois il s'agit d'une récidive locale sous forme de sarcome (observation personnelle).

Une fois de récidive ganglionnaire sus-claviculaire et au-devant de sternum, sous forme de carcino-sarcome (Schlaggenhauser).

Une fois de récidive sous-claviculaire avec un prolongement médiastinal de type épithélial (Kettle).

Les métastases ganglionnaires sont assez fréquentes soit sous forme d'épithélioma (Jessup, Takano, Kettle, Malloizel), soit sous forme de sarcome (Kreibig), soit sous forme de carcino-sarcome (Coenen).

Deux fois on a constaté des métastases pulmonaires (Orth, Perrier).

Trois malades sont mortes, dont deux présentaient des

métastases pulmonaires (Orth, Perrier) et une un prolongement médiastinal (Kettle). La mort est survenue 1 an après une intervention tardive dans le cas de Perrier et 4 ans après l'intervention dans le cas de Kettle.

Nous ne trouvons aucun renseignement sur l'évolution post-opératoire dans les autres observations.

Cette étude d'ensemble montre que le carcino-sarcome du sein ne présente pas de symptômes constants et caractéristiques qui permettraient son diagnostic clinique. Ce diagnostic clinique n'a d'ailleurs jamais été fait. La tumeur se présente sous deux aspects, soit celui d'un sarcome, soit celui d'un épithélioma, et c'est un de ces diagnostics qui est habituellement posé.

Au point de vue thérapeutique, le carcino-sarcome du sein doit être envisagé comme chaque tumeur maligne du sein et demande l'exérèse large de l'organe avec ablation des pectoraux et curage axillaire.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Mme T..., âgée de 49 ans. C'est il y a 13 mois que la malade a noté pour la première fois la présence dans le sein droit d'une petite masse indolore, mobile, ayant la taille d'une noisette. La peau glissait facilement à sa surface. Quinze jours plus tard, souffrant de l'épaule droite, la malade consulte son médecin qui parle de rhumatisme et conseille un traitement par le salicylate de soude qui effectivement la soulage. Cependant, peu à peu, la tumeur augmente de volume, atteignant la taille d'un œuf, puis d'une pomme, toujours sans provoquer la moindre douleur. Son médecin, de nouveau consulté, lui conseille alors de venir à Paris, et elle est examinée par M. le docteur Mondor, à l'hôpital Bichat, le 8 mai 1933.

Au premier examen, les signes peuvent faire espérer une fausse tumeur, une mammite chronique : très gros volume de la tuméfaction sans aucune réaction axillaire, sans aucune adhérence ni superficielle, ni profonde. On demande à la malade de suivre un traitement médical et de revenir régulièrement tous les mois, pendant 3 mois.

Un traitement par l'iode est conseillé, et, 3 semaines plus tard, la tumeur a nettement diminué de volume, elle n'a plus, aux dires de la malade, que la taille d'un petit œuf de poulette au lieu de celle d'une pomme ; mais, aussitôt après les règles suivantes, elle recommence à grossir, toujours sans le moindre phénomène douloureux.

La malade est revue à l'hôpital Bichat le 10 juillet 1933. A l'examen, on note cette fois la présence d'une tumeur du quadrant supéro-externe du sein droit, tumeur de la taille d'une petite mandarine. La consistance est mollassse. La tumeur est mobile et non adhérente aux plans profonds ; mais un petit pli cutané constant se dessine. Le mamelon, qui a donné lieu une seule fois à un écoulement sanguinolent, est normal, ni plus haut placé, ni rétracté, ni immobilisé. Il n'y a pas d'adénopathie axillaire perceptible. L'étude des antécédents de la malade ne fournit pas de renseignements : toujours bien portante, elle s'est mariée à 20 ans et a 5 enfants vivants, bien portants, dont 2 ont été allaités au sein. Elle n'a pas eu de fausses couches. Les règles existent toujours, un peu moins régulières depuis quelques mois. A cause du pli cutané, on fait le diagnostic d'épithélioma du sein.

Intervention (D^r Mondor, 13 juillet 1933). Exérèse large du sein avec ablation des pectoraux et curage axillaire. Un seul ganglion.

Examen histologique (P. Gauthier-Villars). Ce qui frappe à première vue, c'est l'alternance de régions où la prolifération conserve des caractères de bénignité, avec des plages où coexistent des lésions épithéliomateuses et sarcomateuses.

Dans les premières, on voit des groupes acino-canauxulaires nombreux, de taille volumineuse, disposés régulièrement; le contour extérieur des acini et des galactophores conserve sa netteté et les lumières centrales subsistent; les cellules épithéliales disposées sur une seule rangée ne sont pas modifiées quant à leur colorabilité et aux caractères de leurs noyaux. Entre ces formations, le stroma est entièrement dépourvu de tissu adipeux; il est formé de fibrilles volumineuses, à noyaux réguliers, séparés de fines travées collagènes. Sa densité varie du fait de l'œdème qui apparaît par places. Toute lésion inflammatoire fait défaut.

Dans ces régions, l'aspect est en somme celui d'un adéno-fibrome caractérisé par l'équilibre régulier de l'hyperplasie épithéliale et de l'hyperplasie conjonctive, cette dernière étant purement fibrillaire, sans néoformation collagène importante.

Toute autre est la morphologie de ces divers éléments dans la zone dégénérée: on voit progressivement le contour des acini perdre sa netteté en même temps que leur lumière centrale s'oblitére: les cellules épithéliales forment alors, non plus un revêtement, mais des amas pleins, arrondis ou ovoïdes, confluents, et la présence de quelques mitoses atypiques jointe à ces modifications morphologiques concourt à imposer de manière évidente le diagnostic d'épithélioma. Dans ces mêmes zones, le stroma s'altère également en ce sens que les fibrilles conjonctives, beaucoup plus volumineuses, contiennent des noyaux sombres, à contour polylobé, dont la taille contraste nettement avec celle des petits noyaux tous semblables observés dans les zones adéno-fibromateuses. De plus, quelques lacunes san-

guines sans parois propres se creusent çà et là comme il est de règle dans les sarcomes fuso-cellulaires.

Il est important de noter que d'une part il subsiste une limitation relative des bourgeons épithéliomateux, et que de l'autre les plages fibro-sarcomateuses sont striées de fines fibrilles collagènes, caractères qui viennent confirmer qu'il s'agit bien d'une prolifération double, à la fois épithéliomateuse et sarcomateuse.

Le ganglion lymphatique est intact.

Après des suites opératoires normales, la malade est repartie dans son pays, et n'est revue que le 19 novembre 1935. Elle raconte que le 24 septembre 1935 elle a remarqué l'apparition d'une petite saillie au voisinage de la cicatrice opératoire, saillie qui a rapidement grossi, presque d'un jour à l'autre, pour atteindre le volume d'une mandarine en 2 mois. En même temps la douleur est survenue et augmente peu à peu.

Depuis l'intervention de 1933, la malade a eu ses règles jusqu'en décembre 1934, puis seulement le 15 août 1935, et cela pour la dernière fois. C'est 1 mois après ces dernières règles que l'apparition de la récurrence a été notée. Actuellement, la malade éprouve des troubles dyspnéiques et cardiaques subjectifs, accompagnés de bouffées de chaleur.

A l'examen, on constate un noyau rénitent, sous une peau violacée qui glisse mal sur lui. Il ne se différencie des récidives habituelles que par une assez parfaite rotondité, une consistance plus élastique et la teinte violacée des téguments.

Il paraît aisément enlevable, et on fait accepter par la malade une deuxième intervention.

Deuxième intervention (D^r Mondor, 20 novembre 1935).

Celle-ci est très facile. L'ablation de la tumeur et l'affrontement des bords de la plaie sont également faciles.

Suites opératoires sans incidents.

L'examen microscopique de ce noyau devait réserver quelques surprises.

Examen histologique : Le prélèvement, qui a porté en plusieurs points, présente des caractères qui le distinguent nettement du premier. En effet, la tumeur ne contient plus aucun élément épithéliomateux ; c'est seulement sur un de ses bords que l'on voit, entre les trousseaux conjonctifs, deux petits tubes revêtus par un épithélium cylindrique, sans doute d'origine acineuse, mais il n'y existe aucune altération tumorale. La prolifération est exclusivement conjonctive, évidemment maligne, caractérisée surtout par le grand volume des éléments fusiformes dont le noyau est sombre, souvent en mitose, et dont la disposition est variable, tantôt en masses denses, tantôt en tourbillons ; les lacunes sarcomateuses sont nombreuses. De plus, des remaniements dégénératifs importants donnent aux coupes un aspect bigarré particulier, soit qu'un œdème intense dissocie les trousseaux conjonctifs, soit que des plages myxoïdes s'étalent sans limitation précise, soit enfin qu'une nécrose hémorragique franche subsiste seule. On pourrait se demander si ces plages de nécrose répondent aux vestiges des lobules épithéliomateux dont la présence avait été vérifiée après la première intervention, mais, malgré

une recherche attentive, cette affirmation n'est pas possible. Sur un des bords de la coupe on note, de plus, la présence d'une inflammation aiguë très intense, faite de polynucléaires disposés en couronne autour d'une cavité désintégré, de type suppuré.

En résumé, le seul diagnostic valable est celui de sarcome fuso-cellulaire, partiellement nécrosé, remanié par des phénomènes inflammatoires secondaires, sans que l'on retrouve trace de prolifération épithéliomateuse au contact des éléments sarcomateux.

OBSERVATION II

(DORSCH, 1896)

Femme âgée de 43 ans. Apparition, il y a 5 mois, dans le sein gauche d'une tumeur du volume d'un poing. Elle est dure et adhère à la peau. Le mamelon est rétracté. Les ganglions axillaires ne sont pas augmentés de volume. 21 nov. 1895, ablation du sein.

Examen macroscopique : La surface de section montre de petites cavités kystiques remplies d'une substance de couleur verte. La tumeur est mal limitée et se prolonge progressivement dans le tissu sain.

Examen microscopique : La tumeur est constituée par un carcino-sarcome. Le carcinome est nettement prédominant. Il est du type de carcinome acineux et de squirrhe. Le sarcome est constitué par un sarcome spino-cellulaire. La tumeur présentait des régions très caractéristiques dans

lesquelles le tissu conjonctif sous-épithélial était transformé progressivement à un sarcome. Une combinaison de carcinome et de sarcome sous-épithélial se serait ainsi établie.

OBSERVATION III

(MALLOIZEL, AUTEFAGE ET BORNAIT-LEGUEULLE, 1904)

Femme âgée de 48 ans. Enorme tumeur ulcérée du sein gauche. Le début remontait à 22 mois. Il s'était fait par une petite masse de la grosseur d'un pois située au niveau du mamelon.

L'ulcération datait de sept mois. Au moment de l'intervention, le sein avait la taille d'une tête d'adulte.

La tumeur était bosselée, sillonnée par des veines sous-cutanées dilatées et flexueuses. Elle présentait en son point culminant une ulcération, large comme une paume de main, à bords décollés, violacés, occupant la place de l'aréole et du mamelon. Au fond d'ulcération faisaient saillie des bosselures rougeâtres et saignantes. La tumeur était dure. Elle adhérait aux plans profonds. La malade avait beaucoup maigri.

Examen macroscopique : L'ablation du sein et des ganglions donne une pièce du poids de 6 kilogrammes. Elle est constituée par une masse dont la coupe est rougeâtre et dure. Elle contient 4 à 5 cavités kystiques. L'une d'elles a le volume d'un poing. Les ganglions sont volumineux, sans périadénite. A la coupe, ils sont rosés et durs.

Examen microscopique : La tumeur prend par places l'as-

pect d'un sarcome fuso-cellulaire, tandis qu'en d'autres points, plus nombreux, on voit des cellules d'aspect épithélioïde au milieu de fibres conjonctives figurant un véritable réticulum. La nature et la malignité de ces cellules épithélioïdes sont précisées par l'examen des ganglions qui sont bourrés d'épithélioma acineux typique. A noter que la tumeur contient de nombreux myéloplaxes.

OBSERVATION IV

(SCHLAGENHAUFER, 1906)

Femme âgée de 50 ans. Présente à la partie inférieure et externe de son sein gauche une tumeur du volume d'une petite pomme, non adhérente à la peau, mobile sur les plans profonds, de consistance dure et de surface rugueuse. Dans la partie supéro-externe du même sein se trouvait une tumeur de nature semblable, mobile sous la peau, du volume d'une noix. Plusieurs petits ganglions durs, dans le creux axillaire. La nature maligne de la tumeur n'étant pas certaine, la petite tumeur seule fut d'abord extirpée.

Elle était de consistance moyenne, homogène, de couleur grisâtre. Au microscope, elle présentait la structure d'un sarcome à cellules géantes avec quelques éléments fusiformes.

A la suite de ce diagnostic, le sein tout entier fut extirpé avec, évidemment, du creux axillaire.

Examen microscopique : Une partie de la glande mam-

maire est normale ; la plus grande partie du sein est carcinomateuse. De nombreux îlots carcinomateux renfermant des cellules nécrosées sont entourés d'un stroma conjonctif ayant subi une dégénérescence muqueuse. Une autre partie du sein, qui présentait déjà macroscopiquement un aspect différent et qui est séparée par une mince zone de tissu conjonctif, est composée d'une tumeur à cellules géantes et fusiformes. La substance intercellulaire y est très peu développée. Par places, des groupes de cellules épithéliales (nids épithéliaux) pénètrent dans le sarcome, et des masses sarcomateuses ont pénétré dans un canal excréteur revêtu d'un épithélium ayant proliféré atypiquement.

Deux mois et demi environ après l'intervention, la malade est opérée de nouveau. Depuis une semaine, elle a remarqué plusieurs ganglions durs, gros comme des pois, dans la fosse sus-claviculaire et sur le sternum. L'examen histologique montre qu'il s'agit des métastases carcinomateuses et sarcomateuses.

OBSERVATION V

(KROMPECHER, 1908)

Femme, âgée de 36 ans, présente au niveau de son sein gauche, une tumeur du volume d'une noix.

Examen microscopique : On constate des îlots de carcinome et un sarcome à grosses cellules. Dans les régions constituées par le sarcome, il existe des zones hémorragiques et des zones infiltrées par de petites cellules. Dans

certaines endroits, le stroma est constitué par un tissu hyalin où pénètrent des travées d'épithélioma.

OBSERVATION VI

(COENEN, 1910)

Femme âgée de 43 ans. Elle présente depuis 14 ans un nodule dans son sein gauche. Depuis 5 semaines ce nodule augmente brusquement de volume et devient depuis très douloureux.

A l'examen, on trouve dans la partie externe du sein gauche une tumeur du volume de deux poings, arrondie, lisse, légèrement bosselée, dure. Elle est mobile sur les plans profonds, mais adhère au centre à la peau. Le mamelon n'est pas rétracté. On trouve quelques gros ganglions axillaires.

Examen macroscopique : La tumeur est nettement séparée du tissu environnant. La surface de section présente une couleur gris-bleu avec des foyers jaunes.

Examen microscopique : La tumeur est constituée surtout par un sarcome fuso-cellulaire dense avec des régions représentées par des éléments myxoïdes. On trouve aussi un certain nombre de cellules sarcomateuses géantes. Au milieu du sarcome on constate des éléments épithéliomateux qui semblent provenir d'une prolifération glandulaire. Ces éléments du carcinome s'infiltrent dans le sarcome soit sous forme de bandes étroites, soit sous forme d'alvéoles

entourées d'un tissu conjonctif fibreux. Le sarcome est nettement prédominant.

Métastases ganglionnaires du sarcome et du carcinome.

OBSERVATION VII

(ORTH, 1910)

Femme âgée de 40 ans. Diagnostic clinique : myxochondro-cysto-sarcome du sein gauche. La tumeur adhère à la peau et aux plans profonds. Deux grandes ulcérations de la peau (11 cm. et 6 cm.) dont la plus grande est ronde. La consistance de la tumeur est variable, soit dure, soit molle et gélatineuse. La surface de section montre une grande cavité. Métastases dans les ganglions axillaires et dans le poumon. — Exitus.

Examen microscopique : Certaines régions sont constituées uniquement par le sarcome, dans d'autres on trouve un épithélioma avec stroma dense. Ailleurs, l'épithélioma pénètre dans le sarcome.

OBSERVATION VIII

(WHITTINGTON GORHAM, 1911)

Femme âgée de 63 ans. Depuis plusieurs mois, elle avait remarqué une petite tumeur dans son sein. Cette tumeur avait dernièrement augmenté rapidement de volume, et on

fit l'amputation du sein et l'extirpation des ganglions axillaires.

Examen macroscopique : La tumeur siège au centre du sein, elle est relativement bien limitée, de consistance moyenne.

A la coupe, elle avait une couleur gris-rougeâtre et un aspect glandulaire avec un foyer blanchâtre, du volume d'un pois, perforé de petits trous, dans lequel se trouvait une masse pâteuse. Les ganglions axillaires ne paraissent pas augmentés de volume.

Examen microscopique : L'aspect général de la tumeur est celui d'un adéno-myxo-fibrome papillaire intracanaliculaire du sein. Mais le stroma présente par endroits une richesse cellulaire inusitée constituée par des cellules rondes, en formes d'étoiles, fusiformes. La plupart d'entre elles sont du volume de leucocytes et n'ont qu'un noyau sphérique ou fusiforme, mais quelques-unes, en assez grand nombre, sont trois ou quatre fois plus grandes et ont plusieurs noyaux. Les mitoses sont fréquentes. Le stroma a donc pris en plusieurs endroits un caractère indiscutablement sarcomateux.

Le foyer blanchâtre, gros comme un pois, mentionné plus haut, présente un intérêt spécial. Il s'y trouve des îlots épidermiques serrés les uns contre les autres qui, dans les petits trous, contiennent une bouillie athéromateuse de débris cornés; la paroi des trous présente la structure d'un épiderme avec cornification.

OBSERVATION IX

(KAUFMANN, 1911)

Carcino-sarcome du sein (le sarcome est à grosses cellules) avec une toute petite partie cartilagineuse. Tumeur du volume d'un noyau de cerise, molle avec nécrose centrale, nettement délimitée dans la glande mammaire.

OBSERVATION X

(KAUFMANN, 1911)

Femme âgée de 45 ans. Carcino-sarcome du sein. La partie centrale est constituée par le carcinome, la périphérie par un sarcome fuso-cellulaire et à grosses cellules.

OBSERVATION XI

(KAUFMANN, 1911)

Femme âgée de 63 ans. Chondro-sarco-carcinome du sein. Tumeur du volume d'une tête d'adulte avec une grosse cavité centrale nécrotique.

OBSERVATION XII

(PERRIER, 1912)

Femme âgée de 60 ans. Présente depuis un an et demi une tumeur du sein droit qui est devenue très volumineuse. Vue le 23 mai 1910 par le Prof. Girard, elle dit que depuis vingt jours environ, la partie inférieure du sein a peu à peu changé de couleur, puis est devenue noire, gangréneuse.

Examen : Teint jaune. Forte fièvre. Etat septique. Le sein droit est occupé dans sa plus grande partie par une tumeur volumineuse dont la portion inférieure est nécrosée, ainsi que les téguments ; le pôle inférieur présente une large ulcération noirâtre dont s'écoule un liquide très fétide.

On conseille une opération immédiate que la malade refuse. Elle s'est fait traiter par des empiriques depuis un an. Le 25 mai, la fétidité est devenue telle que la malade se décide à l'opération.

26 mai, opération de Halstead. La guérison se fait sans incidents notables. La malade meurt une année après l'opération de métastases pulmonaires.

Examen macroscopique : grosse tumeur du sein avec ulcération large comme une paume et par laquelle fait hernie une masse grise et gangréneuse limitée nettement par la peau normale. A la coupe, on voit sous la partie nécrosée un tissu néoplasique blanc, humide et renfermant par places de petits kystes gros comme des têtes d'épingles. Ce tissu se perd dans le tissu adipeux ambiant.

Examen microscopique : Aspect de sarcome à grosses cellules polymorphes avec substance fondamentale homogène et fibrillaire. On voit souvent les fibres de la substance fondamentale en continuité directe avec le protoplasma de ces cellules. D'autre part, il y a des nids carcinomateux dont les cellules se distinguent très visiblement d'autres cellules néoplasiques. Elles forment des traînées, soit solides, soit alvéolaires, logées dans les fentes du tissu sarcomateux. On a pu établir que le carcinome provenait de prolifération de l'épithélium de canaux galactofores ou des autres tubes de la glande mammaire.

OBSERVATION XIII

(KETTLE, 1912)

Femme âgée de 46 ans. 1908 : On constate, dans la partie supéro-externe de son sein gauche, une tumeur du volume d'une noix de coco, apparue il y a 9 mois et augmentant progressivement de volume. Elle est dure et adhère au grand pectoral. La peau qui la recouvre est blanche et commence à s'ulcérer. Pas de ganglions axillaires ni dans le creux sus-claviculaire. Ablation du sein et évidemment ganglionnaire. 1911 : Récidive sous la clavicule gauche. L'intervention montre un prolongement médiastinal. 1912 : Exitus.

Examen macroscopique : Tumeur d'un diamètre de 27 cm. La surface de section montre des zones de dégénérescence myxoïde et des foyers hémorragiques. Une bande blanche, compacte réunit la tumeur au pectoral. Le

mamelon et le tissu glandulaire restant, n'ont pas pu être nettement séparés de la tumeur et sont constitués par une masse blanche et compacte. Quelques ganglions dans l'aiselle.

Examen histologique : Fibro-sarcome avec dégénérescence myxoïde; au centre, un foyer de nécrose et des zones hémorragiques. L'épithélium glandulaire présente à côté l'image de mastite chronique, les caractères d'un carcinome avec des cellules à disposition soit alvéolaire, soit trabéculaire. — Récidive : Métastases épithéliales dans les ganglions axillaires et sus-claviculaires. A l'autopsie, on trouve des métastases viscérales de type de squirrhe.

OBSERVATION XIV

(TAKANO, 1913)

Femme âgée de 49 ans. Elle présente depuis 20 ans une induration nodulaire du mamelon. 3 mois avant l'opération elle reçoit un choc sur ce sein. Au niveau de la contusion apparaît alors un nodule dur qui correspond à une région molle, bleutée du sein extirpé.

Examen macroscopique : La tumeur occupe la partie centrale du sein. Elle est dure, du volume d'un poing. Le mamelon est très rétracté et à côté de lui on trouve un gonflement diffus recouvert d'une peau fortement pigmentée. Cette région correspond justement à l'endroit traumatisé il y a 3 mois. La coupe longitudinale montre une tumeur allongée, un peu bosselée, assez nettement limitée. La sur-

face de section présente une couleur gris-blanchâtre. Elle se prolonge vers le mamelon sans limite nette et on constate près du bord plusieurs petites cavités kystiques remplies d'une substance hyaline. Dans d'autres régions, on remarque quelques foyers de nécrose et d'hémorragie.

On constate quelques ganglions axillaires durs, du volume d'un noyau de cerise.

Examen microscopique : Près du mamelon, les cavités kystiques présentent l'aspect d'un fibrosadénome mammaire-naliculaire. Plus profondément, l'épithélium présente nettement le caractère de malignité et, à côté, de prolifération intracystique il prolifère aussi vers le stroma en donnant l'aspect soit du squirrhe, soit d'un carcinome glandulaire. Le tissu conjonctif prend progressivement l'aspect d'un sarcome fuso-cellulaire. A côté de ce type prédominant, il existe aussi des cellules sarcomateuses rondes, grandes et petites. Entre les cellules fusiformes on constate de fines fibrilles conjonctives.

Il existe, à la périphérie, quelques foyers qui ressemblent beaucoup au cartilage hyalin. Au centre de la tumeur, les cellules carcinomateuses ont disparu et on ne trouve qu'un sarcome, par contre, à la périphérie, on constate un véritable enchevêtrement du sarcome et du carcinome.

Métastase ganglionnaire du type d'épithélioma.

OBSERVATION XV

(WEHNER, 1914)

Femme âgée de 41 ans, 6 grossesses. Actuellement enceinte de 6 mois. N'a jamais allaité. Il y a 8 ans environ,

elle a reçu un choc sur son sein gauche. Après une tuméfaction passagère, il se produit un nodule dur, du volume d'une noisette qui augmente progressivement de volume. A partir du mois de mai 1912, la tumeur augmente brusquement de volume.

Examen 25 juin 1913 : Au niveau du sein droit on trouve une tumeur du volume d'une tête d'enfant, bosselée, dure dans son ensemble, avec quelques endroits ramollis. La tumeur adhère à la peau, mais elle est bien mobile sur les plans profonds.

Dans l'aisselle, quelques ganglions durs et augmentés de volume. 30 juin 1913. Opération.

Examen macroscopique : La surface de section montre une tumeur dure, d'aspect assez homogène, blanchâtre.

Examen microscopique : On trouve d'abord en rapport avec la grosseur, des glandes mammaires hypertrophiées et en état de sécrétion. A côté, il existe des régions dont l'épithélium et le stroma sont déjà suspects de transformation maligne. Dans d'autres endroits, on trouve un sarcome fuso-cellulaire typique avec myxosarcome. Enfin, il existe, au milieu du sarcome, une formation épithéliomateuse du type d'un carcinome. Dans certains endroits, l'épithélioma pénètre dans un tissu conjonctif hyalin homogène.

OBSERVATION XVI

(HEDREN, 1915)

Femme âgée de 42 ans. Apparition il y a 5 mois dans le sein droit d'un nodule qui augmente progressivement

de volume. Pas de douleur. Opération. Tumeur de volume un peu plus grand qu'un noyau de cerise, parfaitement mobile, non adhérente à la peau. Ganglions dans l'aisselle.

Examen microscopique : A la périphérie de la tumeur, quelques canaux galactofores dilatés. Au centre, mélange intime d'un épithélium acineux et d'un épithélioma atypique infiltrain avec un sarcome fuso-cellulaire et un sarcome à grandes cellules rondes. Le sarcome et l'épithélioma sont intimement liés et nulle part on ne trouve de régions constituées par un seul tissu. Pas de tissu embryonnaire avec passage progressif vers l'une ou l'autre forme. Une particularité : on trouve à la périphérie de la tumeur quelques tubercules typiques avec cellules géantes, mais pas de Bacilles de Koch.

OBSERVATION XVII

(SCHMINCKE, 1915)

Femme âgée de 41 ans. Tumeur du sein apparue il y a 6 mois. Actuellement, la tumeur présente le volume d'une tête d'enfant.

Examen microscopique : Carcino-sarcomé. La partie épithéliale est disposée sous forme de tubes glandulaires; le stroma conjonctif, dense, est constitué soit d'un tissu d'aspect myxoïde, soit par un sarcome spino-cellulaire.

OBSERVATION XVIII

(HARBITZ, 1915)

Tumeur du sein. L'histoire clinique manque.

Aspect macroscopique : Tumeur constituée par deux masses voisines qui se touchent.

Examen microscopique : La masse tumorale est surtout constituée par un sarcome polymorphe : sarcome fusocellulaire, sarcome à petites cellules et sarcome à grandes cellules d'aspect variable. On trouve, intimement mélangées à ce sarcome, des travées constituées par l'agglomération de petites cellules épithéliales dont l'aspect ne laisse aucun doute sur leur malignité.

OBSERVATION XIX

(SILVAN, 1919)

Femme âgée de 59 ans. La tumeur du sein a débuté il y a quelques années. Dans les derniers mois, elle a augmenté rapidement de volume pour atteindre le volume d'une tête de nouveau-né. Ablation du sein. La surface de section présente une coloration blanchâtre avec des zones hémorragiques. La consistance est assez ferme.

Examen microscopique : Carcino-sarcome.

OBSERVATION XX

(BERGERET ET BOTELHO, 1920)

Madame L..., 60 ans, s'aperçoit en mars 1917, par hasard, qu'il s'est développé dans la partie inférieure de son sein gauche, une grosseur indolente, mobile, du volume d'une noisette. Cette tumeur grossit lentement. A la fin de 1918, elle a la taille d'une petite noix. Au début de janvier 1919, sans cause apparente, elle se met à grossir rapidement, en même temps qu'elle provoque quelques douleurs sourdes.

Examen du 18 janvier 1919. Le sein gauche présente dans sa partie inférieure et externe une tuméfaction grosse comme un œuf environ qui soulève la peau. C'est une tumeur dure, sans aucune élasticité. Elle est ferme, irrégulière et présente un lobule du volume d'une bille qui fait saillie à sa partie supérieure. A sa partie inférieure, elle adhère à la peau qu'on ne peut ni attirer, ni plisser. Elle adhère aussi à la glande mammaire. Pas d'adhérence aux plans profonds. Elle est indolente à la palpation. On constate des ganglions axillaires.

25 janvier 1919 : Ablation du sein avec évidemment du creux axillaire (Prof. Hartmann).

1^{er} décembre 1919 : Pas de récurrence.

Examen macroscopique : A la coupe la tumeur est constituée par un tissu homogène de consistance dure, sans points ramollis, sans cavité kystique, sans foyer d'hémorragie. — Elle est mal limitée et s'infiltré dans le tissu glandulaire et envahit la peau.

Examen microscopique : Dans la plus grande partie de son étendue, la tumeur est formée par un sarcome fuso-cellulaire. A la partie inférieure de la tumeur on voit au milieu du sarcome un épithélioma intra-canaliculaire qui, dans certains endroits, se transforme en un carcinome infiltrant.

OBSERVATION XXI

(JESSUP, 1923)

Femme âgée de 34 ans, toujours bien portante. Il y a 4 mois, elle a accouché son 7^e enfant qu'elle allaite. Il y a 2 mois elle se contusionne le sein gauche. Quelques jours après elle note un gonflement dur et mobile, douloureux, sans phénomènes inflammatoires.

A l'examen, on constate une tumeur du sein gauche du volume d'un œuf, siégeant dans le quadrant supérieur. Elle est dure et n'adhère ni à la peau ni aux plans profonds. On trouve quelques ganglions axillaires augmentés de volume. Ablation du sein.

Examen macroscopique : Tumeur de diamètre de 5 cm., bien encapsulée. Elle présente à la surface de section des zones de dégénérescence et d'hémorragie et des cavités kystiques.

Examen microscopique : La tumeur est constituée par un sarcome fuso-cellulaire et un sarcome à grosses cellules. Ce dernier élément est nettement prédominant. Dans d'autres régions on trouve un mélange intime d'un sarcome du même type que précédemment avec un épithélioma infiltrant.

Métastases ganglionnaires d'épithélioma.

OBSERVATION XXII

(CHAVANNAZ et P. NADAL, 1923)

Femme âgée de 54 ans. Il y a 24 ans, pendant qu'elle nourrissait son deuxième enfant, elle aurait constaté une petite tumeur très mobile, indolore, du volume d'un pois, siégeant dans le quadrant supéro-interne du sein gauche ; cette tumeur aurait disparu à la fin de l'allaitement pour reparaître ensuite de temps en temps. Depuis la ménopause (45 ans), la tumeur a commencé à grossir progressivement.

A l'examen, on trouve une tumeur du volume d'une noix, de consistance ferme, siégeant dans le quadrant supéro-interne du sein gauche. Ses limites sont peu précises, mais elle n'adhère ni à la peau ni aux plans profonds. Pas de tuméfaction ganglionnaire.

14 juin 1922 : Ablation du sein. 6 mois après pas de récurrence.

Examen macroscopique : La tumeur n'est pas encapsulée et adhère intimement au tissu mammaire.

Examen microscopique : La tumeur offre par places l'aspect épithéliomateux tandis qu'en d'autres points elle rappelle nettement la disposition d'un sarcome surtout fusocellulaire. Les deux tissus épithéliomateux et sarcomateux sont intriqués l'un dans l'autre formant des masses de constitution en quelque sorte mixte.

OBSERVATION XXIII

(ROUHIER et DELARME, 1928)

Mme A. J. a constaté en novembre 1926 un petit noyau tumoral dans le sein droit. Celui-ci a été extirpé isolément

par une intervention très limitée tant ses caractères cliniques étaient ceux d'un adéno-fibrome. Un examen histologique de la tumeur fait au laboratoire du professeur Letulle avait permis d'y reconnaître l'architecture générale d'un adéno-fibrome mais la note envoyée exprimait quelques réserves et demandait une surveillance de la malade.

Le 7 octobre 1927, la malade est revue et le diagnostic de malignité s'imposant, il est fait une extirpation large du sein avec les deux pectoraux, suivie d'un curage d'aisselle.

Examen macroscopique : La glande est envahie de nodules tumoraux disséminés, paraissant bien isolés les uns des autres, de volume variant de celui d'un pois à celui d'une grosse noix. Les uns sont profonds au devant du pectoral, les autres superficiels et un très volumineux siège tout près du mamelon qui est dévié. Leur consistance est variable, soit dure, soit molle. Ils semblent bien limités et on n'observe pas macroscopiquement de traînées néoplasiques les unissant les unes aux autres. On trouve quelques ganglions axillaires.

Examen microscopique : Cette tumeur est constituée par deux sortes d'éléments :

1° Des éléments conjonctifs pour la plupart qui morphologiquement imposent le diagnostic de sarcome fibroblastique qui, dans certains endroits, prend l'aspect de myxosarcome. La preuve la plus formelle de cette nature conjonctive est donnée par la présence des fibres collagènes entourant isolément les éléments cellulaires.

2° Des formations situées en plein sarcome, d'une structure très particulière et certainement épithéliomateuse.

OBSERVATION XXIV

(KREIBIG, 1928)

Femme âgée de 69 ans. On pratique l'ablation d'une tumeur du sein gauche, du volume d'un poing.

Examen histologique : La tumeur est constituée par un sarcome à cellules rondes et au centre de ce sarcome il existe un foyer du volume d'une noisette constitué par un carcinome typique. Les deux variétés de cellules sont enchevêtrées. Les ganglions axillaires présentent des métastases sarcomateuses.

OBSERVATION XXV

(DE GAETANI, 1931)

Femme âgée de 52 ans, mariée. La malade se rappelle d'avoir un nodule dans son sein gauche depuis 19 ans. Depuis quelques mois, la tumeur augmente de volume et la malade se décide de se faire opérer. (Professeur Benedetti, 23 avril 1930).

Examen macroscopique : Masse néoplasique du volume d'un gros poing, bien limitée par une capsule. La surface de section montre un tissu homogène, dur et élastique. Dans quelques points on note des zones ramollies sans cavités kystiques et quelques zones hémorragiques.

Examen microscopique : L'élément épithélial est consti-

tué par un carcinome qui se présente sous forme d'un carcinome glandulaire et sous forme de travées épithéliales qui forment des cavités pseudo-glandulaires dues à un processus de nécrose et dégénérescence centrale. L'élément conjonctif est constitué par un sarcome fuso-cellulaire où on constate aussi de fines fibrilles conjonctives intercellulaires. Le sarcome pénètre dans la capsule qui a primitivement limité la tumeur et présente donc un caractère de diffusion. Dans certaines régions on trouve une substance hyaline homogène dans laquelle on peut observer soit des cellules sarcomateuses, soit dans d'autres endroits, des cellules embryonnaires qui se transforment progressivement en fibroblastes adultes. Le rapport entre le sarcome et carcinome est variable. Dans certaines régions, les deux tumeurs sont séparées par un tissu conjonctif adulte, dans d'autres par contre on constate un véritable enchevêtrement dans la même tumeur d'un sarcome et d'un épithélioma. On constate une tendance régressive du carcinome, par contre le sarcome présente un grand potentiel évolutif.

CONCLUSIONS

1. — Le carcino-sarcome du sein est une tumeur qui entre cliniquement dans le groupe des tumeurs malignes et qui histologiquement est constituée par un véritable enchevêtrement dans la même tumeur d'un carcinome et d'un sarcome.

2. — C'est une tumeur rare dont nous avons pu réunir néanmoins 25 observations.

3. — Il nous paraît une entité anatomo-pathologique des plus nettes et malgré sa rareté il mérite de prendre place dans la classification des tumeurs du sein à côté de l'adénosarcome dont il se rapproche le plus.

4. — Il ne présente pas des symptômes constants et caractéristiques qui permettraient son diagnostic clinique. Cliniquement, il se présente soit sous forme d'épithélioma, soit sous forme d'un sarcome.

5. — La pathogénie de cette tumeur a été longuement exposée. Elle a donné naissance à de nombreux travaux et quatre hypothèses ont été envisagées :

a) Tumeur constituée primitivement par un carcinome dont le stroma subit secondairement une transformation sarcomateuse.

b) Tumeur constituée primitivement par un sarcome dont

les éléments épithéliaux subissent secondairement une transformation carcinomateuse.

c) Prolifération maligne simultanée du tissu épithélial et du tissu conjonctif dans la même tumeur.

d) Deux tumeurs du même organe primitivement distinctes, l'une épithéliomateuse, l'autre sarcomateuse, peuvent s'affronter et se confondre.

6. — Au point de vue thérapeutique, le carcino-sarcome du sein doit être envisagé comme chaque tumeur maligne de cet organe et demande l'exérèse large du sein avec ablation des pectoraux et curage axillaire.

VU : *Le Doyen,*

G. ROUSSY.

VU : *Le Président de la Thèse,*

LENORMANT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER ;

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- APOLANT. — Über die Entstehung eines Spindelzellensarkoms im Verlauf lange Zeit fortegezüchteter Carcinomimpfungen bei Mäusen. *Verhande der Deutch. path. Geselsch.*, 1905, p. 168.
- APOLANT. — Arbeiten aus d. Königl. Institut f. exper. Therap., 1906, H. 1.
- APOLANT. — Über künstliche Tumormischungen. *Zeitschr. f. Kvelisfor*, 1908, H. 2.
- BERGERET et BOTELHO. — Epithélio-sarcome de la glande mammaire. *Gynéc. et Obstét.*, 1920, T. 1.
- BUSSER. — Sarcome orthochondroblastique développé au dépens d'un adéno-fibrome du sein. *Ann. d'Anat. path.*, 1929, T. 6, p. 1.247.
- CHAVANNAS et NADAL. — Epithélio-sarcome du sein. *Bull. Assoc. franç. Etude canc.*, 1923, T. 12, p. 144.
- CLAESSEN et MATHIAS. — Beitrag zur Lehre vom Karzinosarkom. *Bruns Beitr.*, 1921, T. 123, p. 584.
- COENEN. — Sarkocarcinom der Mamma. *Bruns Beitr.*, 1910, T. 68, p. 605.
- CONTAMIN. — Le cancer experimental. *Paris*, 1910.
- CORNIL. — Les tumeurs du sein. *Masson*, 1908, p. 218.
- DELBET et MENDARO. — Les cancers du sein. *Masson*, 1927.
- DIETRICH et FRAGENHEIN. — *Die Erkrankungen der Brustdrüse*, 1926.
- DORSCH. — Karzinom und Sarkom derselben Mamma. *Diss. Wurzburg*, 1896.

- EHRlich et APOLANT. — Weitere Erfahrungen über die Sarkomentwicklung bei Mausekarcinom. — *Berl. Klin. Wochschr.*, 1907, p. 1399.
- EHRlich et APOLANT. — Zur Kenntniss der Sarkomentwicklung beim Carinom-Transplantationen Centr. I. Allg. Path. u. path. Anat., 1906, n° 13.
- DE GAETANI. — Carcino-sarcomi della mammella. *Pathologica*, 1931, T. 23, p. 197.
- GRAUER et ROBINSON. — Patogenesis of fibro-adenosarcoma of the breast. *Arch. Surg.*, 1935, T. 31, p. 677.
- HARBITZ. — Über das gleichzeitige Auftreten mehrerer selbständig wachsender (« multipler ») Geschwülste. *Beitr. z. path. Anat. u. z. Allgem. Path.*, 1916, T. 62, p. 503.
- HEDREN. — Sarkocarcinom der Mamma. *Centr. f. allg. Path. u. path. anat.*, 1916, T. 26, p. 265.
- HERXHEIMER. — Das Carcinoma sarcomatodes. *Liegler's Beitr.*, 1908, T. 44.
- JESSUP. — Giant cell. sarcoma and carcinoma in the same breast. *Proced. of the New-York Path. Soc.*, 1923, T. 23, p. 21.
- KAUFMANN. — *Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie*, 1922.
- KREIBIG. — Karcinosarkom der Mamma. *Wien. klin. Wochsch.*, 1928, p. 1242.
- KETTLE. — Carcinoma and sarcoma of the same breast. *The Lancet*, 1912, T. 2, p. 750.
- KROMPECHER. — Über die Beziehungen zwischen Epithel und Bindegewebe bei den Mischgeschwülsten der Haut und der Speicheldrüsen und über das Entstehen der Carcinosarkome. *Ziegler's Beitr.*, 1908, T. 44, p. 88.
- LECÈNE. — Tumeur mixte du sein chez la femme. *Bull. Soc. Anat. Paris*, 1904, p. 698.
- LEWIN. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1908, T. 6, p. 267.

- LEWIN. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1912, T. II, p. 340.
- LIPPMANN. — *Das Carcinoma sarcomatodes. Diss. Berlin*, 1907.
- LOEË. — *Über Entwicklung eines Sarkoms nach Transplantation Carcinoms. Deutsch. Med. Woch.*, 1908, n° 1.
- LUBARSCH et HENKE. — *Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie*, T. VII, 2° partie, p. 353, Berlin, 1933.
- MALLOISEL, AUTEFAGE et BORNAIT-LEGUEULLE. — *Adénosarcome à myélopaxes du sein. Bull. et Mém. de la Soc. Anat. Paris*, 1904, p. 674.
- NASETTI. — *Sopra un caso di carcinomi del tiroïdi recidevante un sarcoma. Policlin. sez. chir.*, 1909, p. 10.
- NOWICKI. — *Histologie de carcino-sarcome. Nowiny lekarskie*, 1905.
- OBERLING, M. GUÉRIN et P. GUÉRIN. — *A propos de la transformation sarcomateuse des fibroadénomes mammaires transplantables du rat blanc. Bull. Ass. franç. p. l'étude du cancer*, 1935, T. 241, p. 232.
- ORTH. — *Sarkocarcinoma der Mamma. Charité Annalen*, 1910, T. 34, p. 377.
- PERRIER. — *Les sarco-carcinomes du sein. Thèse de Genève*, 1912.
- DE QUERVAIN. — *De la métamorphose des néoplasmes. La Semaine méd.*, 1910, p. 445.
- RIBBERT. — *Das Carcinum des Menschen*, 1911. München.
- ROUHIER et DELARME. — *Epithélio-sarcome du sein. Annales d'anat. path.*, 1928, T. 5, p. 342.
- ROUSSY. — *Le cancer*. 1929. Masson.
- SALTIKOW. — *Beitrag zur Kenntnis der Karzinosarkoms. Verh. d. D. path. Gesellsch.*, 1914, p. 351.
- SCHLAGENHAUFER. — *Carcinum und Riesenzellsarkom derselben Mamma. Centralbl. f. allgen Path. u. path. Anat.*, 1906, T. 17, p. 385.

SCHMINCKE. — *Monatschr. f. Geburtsh. und Gynck.*, 1914, T. 39.

SILVAN. — Intorno ai tumori fibro-epitheliali della mamella con lo studio di un caso degenerato in sarcoma. *Gazz. degli Ospedali et della Cliniche*, 1919, T. 40.

STAHR. — Zur Kenntniss der Umwandlung von Mausecarcinom in Sarkom. *Centralbl. f. allg. Path.* 1910, T. 21, p. 108.

STICKER. — Experimentelle Erzeugung des Carcinoms beim Hund. *Arch. f. klin. Chir.*, 1909, T. 90, p. 577.

TAKANO. — Über das Carcinoma Sarkomatodes der Mamma. *Arch. f. klin. Chir.* 1914, T. 103, p. 155.

WEHNER. — Carcinosarkom der Mamma. *Frankf. Zeitschr. f. Path.*, 1914, T. 16, p. 167.

WHITTINGTON, GORHAM. — Adenomyfibroma papillaire intracaniculare Mammarum mit Sarkom und Epidermiszysten. *Strassburger Med. Zeitsch.*, 1911, H. 6.

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	7
<i>Pathogénie</i>	8
<i>Anatomie pathologique</i>	20
<i>Etude clinique</i>	24
<i>Observations</i>	28
<i>Conclusions</i>	54
<i>Bibliographie</i>	56

